

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

551621

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087114 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/48, 47/10, 35/78

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003400

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2004 (31.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 15 027.7 2. April 2003 (02.04.2003) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BIOPLANTA ARZNEIMITTEL GMBH** [DE/DE]; Bahnhofstr.5, 76275 Ettlingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HERRMANN, Joachim** [DE/DE]; Wilhelm-Busch-Strasse 2, 68789 St. Leon-Rot (DE). **STUMPF, Karl-Heinz** [DE/DE]; Fuchsbau 27, 76228 Karlsruhe (DE).

(74) Anwalt: **ADAM, Holger; Kraus & Weisert, Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/087114 A1

(54) Title: CAPSULES WITH DELAYED RELEASE OF THE CAPSULE CONTENTS FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) Bezeichnung: KAPSELN MIT VERZÖGERTER FREISETZUNG DURCH IN DER KAPSEL ENTHALTENDEN POLYPHENOLHALTIGEN PFLANZENEXTRAKT

(57) Abstract: The invention relates to gelatine capsules with delayed release of the capsule contents for use as an oral presentation form for food supplements, dietary products and pharmaceuticals, whereby the delay in the release is achieved by means of a plant extract contained in the capsule.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Gelatinekapseln mit verzögerter Freisetzung des Kapselinhals zur Verwendung als orale Darreichungsform für Nahrungsergänzungsmittel, Diätetika und Arzneimittel, wobei die Verzögerung der Freisetzung durch einen in der Kapsel enthaltenen polyphenolhaltigen Pflanzenextrakt bewirkt wird.

KAPSELN MIT VERZOGERTER FREISETZUNG DURCH IN DER KAPSEL ENTHALTENDEN
POLYPHENOLHALTIGEN PFLANZENEXTRAKT

Die vorliegende Erfindung betrifft Gelatinekapseln mit verzögerter Freisetzung des
5 Kapselinhals zur Verwendung als orale Darreichungsform für Nahrungsergän-
zungsmittel, Diätetika und Arzneimittel, wobei die Verzögerung der Freisetzung
durch einen in der Kapsel enthaltenen Pflanzenextrakt bewirkt wird.

Bei vielen Nahrungsergänzungsmitteln, Diätetika und Arzneimitteln ist es wün-
10 schenswert, daß der Wirkstoff erst eine bestimmte Zeit nach der Einnahme oder in
einem bestimmten Abschnitt des Magen-Darm-Traktes aus der Darreichungsform
freigegeben wird. Ziel dieser zeitlich oder örtlich gesteuerten Freisetzung ist es,
entweder den Verwender vor den unangenehmen Eigenschaften des Wirkstoffes
15 zu schützen (z.B. schlechter Geschmack, schleimhautreizende Wirkung, unange-
nehmes Aufstoßen) oder den Wirkstoff vor der Zerstörung durch den aggressiven
Magensaft zu schützen oder eine verbesserte Aufnahme der Wirkstoffe in den
Körper durch Freisetzung im Dünndarm zu erzielen.

20 Diese verzögerte Freisetzung ist insbesondere dann wünschenswert, wenn die zu
applizierenden Wirkstoffe Pflanzenextrakte sind, die bei einem zu schnellen Zerfall
der Kapsel einen unangenehmen Geschmack oder Geruch beim Aufstoßen zur
Folge haben oder Stoffe enthalten sind, die im Magen abgebaut werden können.

25 Eine bevorzugte Darreichungsform für diese Nahrungsergänzungsmittel, Diätetika
und Arzneimittel ist die Kapsel, die mit flüssigen, halbfesten oder festen Stoffen
befüllt werden kann und deren Hülle meist aus Gelatine besteht. Besonders ge-
eignet sind Weichgelatinekapseln, weil deren Herstellung, Befüllung und Ver-
schließen in einem Schritt erfolgt, der Kapselinhalt gut gegen Umwelteinflüsse wie
30 Feuchte und Sauerstoff geschützt ist und weil diese Kapseln sehr leicht einzu-
nehmen sind.

Ganz allgemein kann die Freisetzung von Stoffen im Magen-Darm-Trakt aus einer
Kapsel durch Veränderung des Kapselinhaltes oder durch Veränderung der Kap-

selhülle gesteuert werden. Zum Beispiel beschreibt die EP 0243930 B1 eine in Gelatine eingekapselte Zusammensetzung mit kontrollierter Freisetzung, bestehend aus einer festen Matrix, die aus einer flüssigen Füllung aus einem pflanzlichen Gummi und dem Wirkstoff durch Zusatz von Kationen gebildet wird. Nachteilig ist bei dieser Art von Verfahren, daß zusätzliche spezielle Hilfsstoffe zu der Kapselfüllmasse hinzugefügt werden müssen, um eine die Freisetzung kontrollierende Matrix zu erhalten.

Weitaus häufiger werden Zubereitungen und Verfahren eingesetzt, bei denen die 10 Freisetzung durch Veränderung der Kapselhülle erreicht wird, wobei entweder Stoffe zum Kapselhüllensmaterial zugefügt werden oder ein funktioneller Überzug auf die fertige Kapsel aufgebracht wird. Ein Beispiel für die Steuerung der Freisetzung durch Zusätze zum Kapselhüllensmaterial ist die EP 0240581 B1, bei der physiologisch und toxikologisch unbedenkliche Aldehyde mit mindestens 4 15 Kohlenstoffatomen zum Gelatinesud zugegeben werden und der Sud in an sich bekannter Weise zu Kapseln weiterverarbeitet wird. Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß zusätzliche Stoffe in die Kapselhülle eingebracht werden müssen, die einen unerwünschten Einfluß auf die Eigenschaften der Kapsel oder die verkapselten Inhaltsstoffe haben können.

20 Eine spezielle Ausführungsform dieser aldehydgehärteten Gelatinekapseln beschreibt die EP 1091659 B1, bei der fertige Kapseln mit einer Lösung aus Xylose, Ethanol und Wasser unter Anwendung von Wärme besprührt und anschließend über einen bestimmten Zeitraum wärmebehandelt werden. Dieses Verfahren ist 25 technisch und zeitlich sehr aufwendig, da das eingesetzte Lösungsmittel während des Prozesses praktisch vollständig entfernt werden muß und Ethanol als brennbares organisches Lösungsmittel nur unter speziellen technischen Bedingungen verwendet werden kann.

30 Eine weitere Möglichkeit, die Freisetzung der Kapseln zu beeinflussen, sind sogenannte Lackier- oder Coating-Verfahren. Hierzu werden Polymere verwendet, die im stark sauren Magensaft unlöslich, im annähernd neutralen Darmsaft (d.h. ab ca. pH 5 – 6) dagegen löslich sind. Bei diesem Verfahren werden geeignete Poly-

mere (z.B. Hydroxypropylmethylcellulosephthalat) gelöst und diese Lösung in einem rotierenden Kessel oder einem Coater auf die Kapseln aufgetragen. Gleichzeitig wird das Lösungsmittel durch große Mengen an erwärmer Luft verdampft und das ausgefallene Polymer bildet auf den Kapseln einen Überzug. Dieses
5 Verfahren ist technisch und zeitlich sehr aufwendig.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, den Zerfall von Kapseln und die Freisetzung des Kapselinhaltes bei oraler Verabreichung in einer neuen, vereinfachten und sicheren Form zu beeinflussen.

10 Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Aufgabe durch die Verwendung von polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten als Bestandteil der Kapselfüllmasse, d.h. des Kapselinhals gelöst werden kann. Die Bezeichnung Polyphenole umfasst einfache Phenolcarbonsäuren wie z. B. Gentisinsäure, Protocatechusäure,
15 Gallussäure oder Kaffeesäure, weiterhin Flavone wie z. B. Kämpferol, Quercetin, Myricetin, Isorhamnetin, Naringenin, 6-Prenylnaringenin, 8-Prenylnaringenin, Isoxanthohumol und deren Glykoside, Chalkone wie z. B. Xanthohumol, Isoflavone wie z. B. Daidzein und Genistein, Anthocyane wie z. B. Pelargonidin, Cyanidin, Malvidin oder Delphinidin, Gerbstoffe wie z. B. Catechin und Epicatechin
20 sowie deren Oligomere und Polymere.

Beispielhaft aber nicht ausschließlich seien folgende Pflanzen genannt, die reich an Polyphenolen sind: *Camellia sinensis*, *Crataegus monogyna*, *Ginkgo biloba*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Krameria triandra*, *Potentilla tormantilla*,
25 *Pterocarpus marsupium*, *Quercus*-Arten, *Uncaria gambir*, *Vaccinium myrtillus*, *Vitis vinifera*.

Diesen Pflanzen ist gemeinsam, daß sie einen hohen Anteil an Polyphenolen enthalten, die mit der Gelatine der Kapselhülle in Wechselwirkung treten können.
30 Dieser an sich seit langem bekannte sogenannte Gerbeffekt ist auf die Fähigkeit der Polyphenole zurückzuführen, mit anderen Molekülen (insbesondere Proteinen) Bindungen einzugehen (ausführlich beschrieben in Hänsel, Sticher, Steinegger, *Pharmakognosie – Phytopharmazie*, Springer Verlag Heidelberg, 1999, Seite

877). Gelatine ist ein solches natürliches Protein oder Polypeptid, das durch hydrolytischen Abbau von Kollagen gewonnen wird.

Mit der vorliegenden Erfindung werden nun erstmalig polyphenolhaltige Pflanzen-
5 extrakte eingesetzt, um die Freisetzung von Wirkstoffen aus Gelatinekapseln ge-
zielt zu beeinflussen, wobei diese Art der Zerfallsverzögerung bei allen Kapsel-
materialien eingesetzt werden kann, die in der beschriebenen Weise eine Wech-
selwirkung mit Polyphenolen zeigen. Ein weiterer Vorteil dieser Zubereitungen
10 besteht darin, daß der verwendete Pflanzenextrakt gleichzeitig einen der zu appli-
zierenden Wirkstoffe darstellt, d.h. es müssen keine zusätzlichen Zusatzstoffe wie
z.B. Überzugs-, Härtungs- oder Verdickungsmittel zugefügt werden, um die verzö-
gerte Freisetzung zu erreichen.

Da Pflanzenextrakte meist in pulverförmiger Form vorliegen und aufgrund der
15 schlechten Dosierbarkeit nicht direkt abfüllbar sind, werden die Extrakte vor der
Abfüllung in die Kapseln mit lipophilen, mit Wasser nicht-mischbaren flüssigen
Trägerstoffen, wie z.B. Pflanzenölen gemischt. Diese fließfähige Mischung ist zur
Abfüllung in Kapseln gut geeignet. Gegebenenfalls werden weitere Stoffe wie z.B.
20 partiell oder vollständig hydrierte Pflanzenöle, Bienenwachs, Lecithin, Neutralöl,
Hartfett und hochdisperse Siliciumdioxid zur Kapselfüllmasse hinzugefügt, um die
Konsistenz der Mischung einzustellen und eine Entmischung von flüssigem Träger
und festem Pflanzenextrakt zu verhindern. Um die Auflösung des aus der Kapsel
25 freigesetzten Kapselinhaltens zu beschleunigen können auch amphiphile, oberflä-
chenaktive Substanzen und Emulgatoren wie z.B. Sorbitanmonooleat zugefügt
werden.

Die Extrakte können nach an sich bekannten Herstellungsverfahren in variabler
Zusammensetzung mit Lösungsmitteln wie z. B. Wasser, Methanol, Ethanol, 2-
30 Propanol, Aceton, etc. und deren Gemischen, bei Temperaturen von Raumtemp.
bis 100 °C unter gelinder bis heftiger Durchmischung oder durch Perkolation
innerhalb von 10 Min. bis 24 Std. unter Normaldruck oder erhöhtem Druck
erhalten werden. Zur Anreicherung von wirksamkeitsrelevanten Komponenten
können weitere Konzentrierungsschritte durchgeführt werden wie z. B. flüssig-

flüssig-Verteilung mit z. B. 1-Butanol/Wasser oder Ethylacetat/Wasser, Adsorption-Desorption an Ionenaustauscher, LH20, HP20 und andere Harze oder chromatographische Abtrennungen über RP18, Kieselgel, etc.. Die Weiterverarbeitung zu Trockenextrakten erfolgt nach an sich bekannten Verfahren 5 durch Abziehen des Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur und/oder reduziertem Druck.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der zerfallsverzögerten Kapseln ist die Kombination aus einem polyphenolhaltigen Pflanzenextrakt und einem Öl mit 10 einem hohen Gehalt an omega-3-Fettsäuren, insbesondere Perillasamenöl, Nachtkerzensamenöl, Johannisbeer kernöl, Fischöl, Borretschöl oder Leinöl, weil sowohl die polyphenolhaltigen Pflanzenextrakte als auch die genannten pflanzlichen Öle chronisch-entzündliche oder immunologische Erkrankungen sowie Fett- stoffwechselstörungen günstig beeinflussen.

15

Bevorzugt sind Gelatinekapseln, die eine der nachfolgenden Kombinationen enthalten: Extrakt aus *Vitis vinifera* (Traubengerextrakt, d.h. Extrakt aus Kernen der roten und/oder weißen Weintrauben) und Perillasamenöl, Extrakt aus *Vitis vinifera* (Rotweinextrakt, d.h. Extrakt aus roten Weintrauben) und Perillasamenöl, 20 Extrakt aus *Potentilla tormentilla* und Leinöl, Extrakt aus *Crataegus monogyna* und Leinöl, Extrakt aus *Camellia sinensis* und Borretschöl, Extrakt aus *Ginkgo biloba* und Borretschöl, Extrakt aus *Krameria triandra* und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus *Vaccinium myrtillus* und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus *Hypericum perforatum* und Fischöl, Extrakt aus *Humulus lupulus* und Fischöl, Extrakt aus 25 *Uncaria gambir* und Johannisbeer kernöl, Extrakt aus *Quercus* und Johannisbeer kernöl, Extrakt aus *Pterocarpus marsupium* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Camellia sinensis* und Perillasamenöl, sowie Extrakt aus *Vaccinium myrtillus* und Perillasamenöl.

30 Die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung ist erfindungsgemäß unabhängig davon, ob es sich bei den Gelatinekapseln um Hart- oder Weichgelatinekapseln handelt, da sich diese lediglich im Weichmacher- und Wassergehalt unterscheiden.

Beispiel 1:

Perillasamenöl (75 Teile) wird mit Hartfett (12 Teile) gemischt und unter Röhren auf 40 °C erwärmt. Hochdisperzes Siliciumdioxid (5 Teile) und Traubengerkernextrakt (8 Teile) werden zu der flüssigen Phase hinzugefügt und unter Röhren verteilt. Je 0,6 g der erhaltenen Suspension werden in eine Gelatinekapsel abgefüllt. Die verschlossenen Kapseln werden bei erhöhter Temperatur gelagert.

Die Traubengerkernextrakt enthaltenden Kapseln zeigen bei der Zerfallsprüfung in künstlichem Magensaft eine verlängerte Zerfallszeit verglichen mit den Kapseln, die keinen Traubengerkernextrakt enthalten.

Beispiel 2:

Perillasamenöl (69 Teile) wird mit Hartfett (11 Teile) gemischt und unter Röhren auf 40 °C erwärmt. Hochdisperzes Siliciumdioxid (5 Teile) und Rotweinextrakt (15 Teile) werden zu der flüssigen Phase hinzugefügt und unter Röhren verteilt. Je 0,65 g der erhaltenen Suspension werden in eine Gelatinekapsel abgefüllt. Die verschlossenen Kapseln werden bei erhöhter Temperatur gelagert.

Die Rotweinextrakt enthaltenden Kapseln zeigen bei der Zerfallsprüfung in künstlichem Magensaft eine verlängerte Zerfallszeit verglichen mit den Kapseln, die keinen Rotweinextrakt enthalten.

25

Beispiel 3:

Nachstehend sind die Ergebnisse zur Beeinflussung der Zerfallszeit von Weichgelatinekapseln durch Verkapselung von polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten und Lagerung bei unterschiedlichen Bedingungen zusammengefaßt.

Tabellen 1 und 2:

Zunahme der Zerfallszeit von Weichgelatinekapseln gemäß Beispiel 2 bei Lagerung unter verschiedenen Bedingungen (Prüfung der Zerfallszeit gemäß dem 5 Europäischen Arzneibuch an 6 Kapseln in künstlichem Magensaft, 0,1 N HCl; Zerfallszeit vor der Lagerung = 4 min).

Kapsel-Charge 1		Lagerbedingungen	
Lagerdauer [h]		40°C/75% r.F.	40°C/trocken
24		9 – 11 min	10 – 13 min
48		9 – 11 min	12 – 14 min
72		9 – 12 min	12 – 14 min

Kapsel-Charge 2		Lagerbedingungen	
Lagerdauer [h]		40°C/75% r.F.	40°C/trocken
24		8 – 11 min	11 – 16 min
48		9 – 11 min	12 – 14 min
72		9 – 12 min	12 – 14 min

10 Der Ausgangswert für die Kapselöffnungszeit vor der Inkubation bei erhöhter Temperatur/Feuchte lag bei 4 min. Ohne den Zusatz des polyphenolhaltigen Pflanzenextraktes bleibt die Zerfallszeit auch bei Lagerung unverändert, durch den Zusatz des Pflanzenextraktes und die Lagerung wird die Zerfallszeit der Kapseln verlängert. Die Lagerung in Abwesenheit von Wasserdampf führt zu einer 15 stärkeren Verlängerung der Zerfallszeit. Durch den Zusatz des polyphenolhaltigen Pflanzenextraktes und die Lagerung unter definierten Bedingungen kann die Zerfallszeit von Weichgelatinekapseln somit gezielt beeinflußt werden, wie an zwei Kapselchargen, die zwei verschiedene Chargen des Rotweinextraktes enthalten, gezeigt wurde.

Patentansprüche

1. Gelatinekapseln mit verzögerter Freisetzung des Kapselinhaltes dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselinhalt einen polyphenolhaltigen Pflanzenextrakt umfasst.
5
2. Gelatinekapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselinhalt einen polyphenolhaltigen Pflanzenextrakt und einen flüssigen, mit Wasser nicht-mischbaren Trägerstoff umfasst.
10
3. Gelatinekapseln nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der polyphenolhaltige Pflanzenextrakt aus mindestens einer der Pflanzen *Camellia sinensis*, *Crataegus monogyna*, *Ginkgo biloba*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Krameria triandra*, *Potentilla tormantilla*, *Pterocarpus marsupium*,
15 *Quercus*-Arten, *Uncaria gambir*, *Vaccinium myrtillus* oder *Vitis vinifera* hergestellt wird.
4. Gelatinekapseln nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, mit Wasser nicht-mischbare Trägerstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der mehrfach ungesättigten Öle, insbesondere Ölen mit einem hohen Gehalt an omega-3-Fettsäuren.
20
5. Gelatinekapseln nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, mit Wasser nicht-mischbare Trägerstoff ausgewählt ist aus Perillasamenöl, Nachtkerzensamenöl, Johannisbeer kernöl, Fischöl, Borretschöl und Leinöl.
25
6. Gelatinekapseln nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselinhalt weitere Stoffe enthält, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Pflanzenöle, partiell oder vollständig hydrierte Pflanzenöle, Bienenwachs, Lecithin, Neutralöl, Hartfett, hochdispersem Siliciumdioxid und Sorbitanmonooleat.
30

7. Gelatinekapseln nach Anspruch 1 bis 6 zur Verwendung als orale Darreichungsform für Nahrungsergänzungsmittel, Diätetika und Arzneimittel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/003400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/48 A61K47/10 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 955 102 A (IBRAHIM NAGUI ET AL) 21 September 1999 (1999-09-21) column 1, lines 6-8 column 1, lines 11-13 column 1, lines 39-46 column 2, lines 31-35 column 2, lines 36-39 column 3, lines 9-16	1-7
X	EP 0 502 766 A (INST RECH BIOLOG SA) 9 September 1992 (1992-09-09) page 2, lines 1-5 page 2, lines 37,38 page 2, lines 53,54 page 3, line 30	1-7 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 2004

Date of mailing of the international search report

07/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baumgärtner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/003400

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 011 265 A (RIKEN VITAMIN OIL CO LTD; TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 24 November 1965 (1965-11-24) page 2, column 1, lines 5-7; claim 1 claim 4 claim 7	1-7
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0145, no. 62 (C-0788), 13 December 1990 (1990-12-13) & JP 2 243622 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD), 27 September 1990 (1990-09-27) abstract	1,2,4-7
X	CN 1 279 072 A (GAO LIN) 10 January 2001 (2001-01-10) abstract	1,2,4-7
A	EP 0 573 777 A (IDB HOLDING SPA) 15 December 1993 (1993-12-15) page 2, lines 3-10	1,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003400

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5955102	A	21-09-1999	US	6200601 B1		13-03-2001
EP 0502766	A	09-09-1992	FR	2673513 A1		11-09-1992
			AT	140123 T		15-07-1996
			CA	2065571 A1		09-10-1993
			DE	69212020 D1		14-08-1996
			DE	69212020 T2		23-01-1997
			DK	502766 T3		07-07-1997
			EP	0502766 A1		09-09-1992
			ES	2092068 T3		16-11-1996
			GR	3021197 T3		31-12-1996
GB 1011265	A	24-11-1965	NONE			
JP 2243622	A	27-09-1990	NONE			
CN 1279072	A	10-01-2001	NONE			
EP 0573777	A	15-12-1993	IT	1255029 B		13-10-1995
			AT	172116 T		15-10-1998
			DE	69321519 D1		19-11-1998
			DE	69321519 T2		01-04-1999
			DK	573777 T3		23-06-1999
			EP	0573777 A1		15-12-1993
			ES	2124750 T3		16-02-1999
			HK	1013253 A1		19-05-2000
			JP	3285410 B2		27-05-2002
			JP	6040928 A		15-02-1994
			US	5320841 A		14-06-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003400

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/48 A61K47/10 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 955 102 A (IBRAHIM NAGUI ET AL) 21. September 1999 (1999-09-21) Spalte 1, Zeilen 6-8 Spalte 1, Zeilen 11-13 Spalte 1, Zeilen 39-46 Spalte 2, Zeilen 31-35 Spalte 2, Zeilen 36-39 Spalte 3, Zeilen 9-16	1-7
X	EP 0 502 766 A (INST RECH BIOLOG SA) 9. September 1992 (1992-09-09) Seite 2, Zeilen 1-5 Seite 2, Zeilen 37,38 Seite 2, Zeilen 53,54 Seite 3, Zeile 30	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

20. August 2004

07/09/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Baumgärtner, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003400

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 011 265 A (RIKEN VITAMIN OIL CO LTD; TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 24. November 1965 (1965-11-24) Seite 2, Spalte 1, Zeilen 5-7; Anspruch 1 Anspruch 4 Anspruch 7	1-7
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 0145, Nr. 62 (C-0788), 13. Dezember 1990 (1990-12-13) & JP 2 243622 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD), 27. September 1990 (1990-09-27) Zusammenfassung	1,2,4-7
X	CN 1 279 072 A (GAO LIN) 10. Januar 2001 (2001-01-10) Zusammenfassung	1,2,4-7
A	EP 0 573 777 A (IDB HOLDING SPA) 15. Dezember 1993 (1993-12-15) Seite 2, Zeilen 3-10	1,3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003400

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5955102	A	21-09-1999	US	6200601 B1		13-03-2001
EP 0502766	A	09-09-1992	FR	2673513 A1		11-09-1992
			AT	140123 T		15-07-1996
			CA	2065571 A1		09-10-1993
			DE	69212020 D1		14-08-1996
			DE	69212020 T2		23-01-1997
			DK	502766 T3		07-07-1997
			EP	0502766 A1		09-09-1992
			ES	2092068 T3		16-11-1996
			GR	3021197 T3		31-12-1996
GB 1011265	A	24-11-1965		KEINE		
JP 2243622	A	27-09-1990		KEINE		
CN 1279072	A	10-01-2001		KEINE		
EP 0573777	A	15-12-1993	IT	1255029 B		13-10-1995
			AT	172116 T		15-10-1998
			DE	69321519 D1		19-11-1998
			DE	69321519 T2		01-04-1999
			DK	573777 T3		23-06-1999
			EP	0573777 A1		15-12-1993
			ES	2124750 T3		16-02-1999
			HK	1013253 A1		19-05-2000
			JP	3285410 B2		27-05-2002
			JP	6040928 A		15-02-1994
			US	5320841 A		14-06-1994